

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-124471

(43)Date of publication of application : 13.05.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/135

A61K 31/135

// A23L 1/30

A61K 7/00

A61K 7/48

(21)Application number : 07-319440

(71)Applicant : KISSEI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 30.10.1995

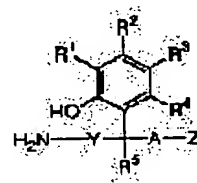
(72)Inventor : SATO FUMIYASU  
IYOBE AKIRA  
KOIZUMI TAKASHI  
KATSUNO KENJI  
KOBAYASHI YOSHIO

## (54) INHIBITOR OF MAILLARD REACTION

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an inhibitor of the Maillard reaction containing a 2- hydroxyphenylalkylamine derivative or its salt as an active ingredient.

SOLUTION: This inhibitor of the Maillard reaction contains a 2- hydroxyphenylalkylamine derivative, represented by the formula (R1 to R4 are each H, an alkyl group, an alkoxy group, hydroxyl group, mercapto group, a halogen, nitro group, amino group, an acylamino group, an acyl group or a hydroxyalkyl group; R5 is H or an alkyl group; A is a single bond, an alkylene group, etc.; Y is a single bond or an alkylene group; Z is hydroxyl group, an alkoxy group, an aryloxy group, an aralkyloxy group, a substitutable amino group, mercapto group, nitro group, etc.), having inhibiting activities against the Maillard reaction and useful as a preventing or a therapeutic agent for diseases, etc., caused by diabetic complications or aging, a cosmetic or a food as an active ingredient.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

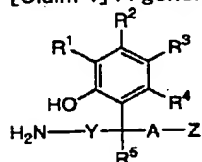
---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]



Even if R1, R2, R3, and R4 in a formula are the same respectively, they may differ. A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxyl group, a sulfhydryl group, They are a halogen atom, a nitro group, the amino group, the acylamino radical, an acyl group, or a hydroxy low-grade alkyl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and A is the low-grade alkylene group which may have the hydroxyl group as single bond or a substituent, or a low-grade alkenylene group. Y is single bond or a low-grade alkylene group. Z A hydroxyl group, a lower alkoxy group, An aryloxy group, an aralkyl oxy-radical, the amino group, a low-grade alkylamino radical, A JI low-grade alkylamino radical, an arylamino radical, the diaryl amino group, The aralkyl amino group, a JIARU alkylamino radical, a sulfhydryl group, a low-grade alkylthio group, an aryl thio radical, an aralkyl thio radical, or a nitro group — it is — the Maillard reaction inhibitor which contains 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed or its salt permitted in pharmacology as an active principle.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

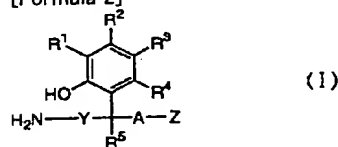
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the Maillard reaction inhibitor which contains 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative or its salt permitted in pharmacology as an active principle.

[0002] This invention will be a general formula if it states in more detail. [0003]

[Formula 2]



[0004] even if R1, R2, R3, and R4 in a formula are the same respectively, they may differ from each other, and they are a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a hydroxyl group, a sulfhydryl group, a halogen atom, a nitro group, the amino group, the acylamino radical, an acyl group, or a hydroxy low-grade alkyl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and A is the low-grade alkylene group which may have the hydroxyl group as single bond or a substituent, or a low-grade alkenylene group. Y is single bond or a low-grade alkylene group. Z A hydroxyl group, a lower alkoxy group, An aryloxy group, an aralkyl oxy-radical, the amino group, a low-grade alkylamino radical, A JI low-grade alkylamino radical, an arylamino radical, the diaryl amino group, The aralkyl amino group, a JIARU alkylamino radical, a sulfhydryl group, a low-grade alkylthio group, an aryl thio radical, an aralkyl thio radical, or a nitro group — it is — 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed or its salt permitted in pharmacology is contained as an active principle — As prevention and the therapy agent of the disease relevant to a Maillard reaction, it is related with a useful Maillard reaction inhibitor in cosmetics and food.

[0005]

[Description of the Prior Art] In the field of food chemistry, reducing sugars, such as a glucose, react with the amino compound in food, and it is observed that lipofuscin generates. On the other hand, it is checked that the same reaction has occurred also in the living body in recent years, it is thought that it is involving strongly as one of the onset factors of diseases, such as diabetic complication and arteriosclerosis, and the spotlight is captured.

[0006] It is called the Maillard reaction and the above-mentioned reaction is a Maillard reaction in the living body. Carbonyl compounds, such as reducing sugars, such as a glucose, a fructose, and a pentose, those phosphoric ester, or an ascorbic acid, react nonenzymatic with the isolation amino group of protein in the living body, and a Schiff base is formed. By reactions, such as a phase, and continuing oxidation, dehydration, a polymerization, cleavage, the first half when this is changed into an Amadori rearrangement product by the chemistry rearrangement Protein denaturalizes between molecules and with intramolecular arch forming, brown is presented and decomposition by the protease advances by poor solubility by a series of reactions which consist of a later stage which results in a difficult anaphase resultant (AGE:Advanced Glycation End Products).

[0007] The amount of generation of AGE generated in process of the Maillard reaction concerned and its precursive product increases to the concentration and reaction time of sugar and protein correlatively. Therefore, a hyperglycemia condition like diabetes mellitus continues, or it is known for blood with which the protein in the living body which has the half-life of aging with the long period exposed to sugar or protein in a long organization, and path clearance fall, such as a patient of a kidney disease, or the protein under organization that it will be easy to receive a Maillard reaction.

[0008] As the protein in the living body which receives a Maillard reaction from these things. For example, there is much protein, such as glomerular basement membrane of the collagen and elastin of connective tissues, such as eyeball lens crystallin \*\* serum albumin, the skin, and a blood vessel wall, nerve myelin protein, hemoglobin, and the kidney, and the Maillard reaction is considered to be one of the causes of the onset of the disease resulting from diabetic complication caused by denaturation, abnormalities, or depression of these proteins, such as a retinopathy, a nephropathy, a cardio-vascular system failure, neuropathy, and a cataract, arteriosclerosis, or aging. Therefore, development research is tried that it should grope for the compound which checks a Maillard reaction towards prevention and the therapy of these diseases.

[0009]

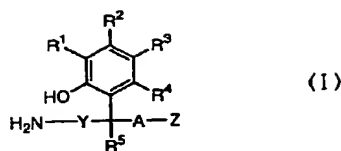
[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is offering a different new and safe Maillard reaction inhibitor in [ the compound which has the conventional Maillard reaction inhibitory action ] chemical structure.

[0010]

[Means for Solving the Problem] As a result of inquiring wholeheartedly in order to find out a compound which has Maillard reaction inhibitory action, this invention persons acquire knowledge of having Maillard reaction inhibition activity excellent in 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative of this invention, and came to accomplish this invention.

[0011] That is, a Maillard reaction inhibitor of this invention is a general formula. [0012]

[Formula 3]



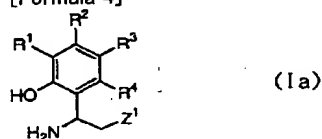
[0013] Even if R1, R2, R3, and R4 in a formula are the same respectively, they may differ. A hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, a sulfhydryl group, a hydroxyl group, They are a halogen atom, a nitro group, the amino group, the acylamino radical, an acyl group, or a hydroxy low-grade alkyl group. R5 is a hydrogen atom or a low-grade alkyl group, and A is the low-grade alkylene group which may have the hydroxyl group as single bond or a substituent, or a low-grade alkenylene group. Y is single bond or a low-grade alkylene group. Z A hydroxyl group, a lower alkoxy group, An aryloxy group, an aralkyl oxy-radical, the amino group, a low-grade alkylamino radical, A JI low-grade alkylamino radical, an arylamino radical, the diaryl amino group, The aralkyl amino group, a JIARU alkylamino radical, a sulfhydryl group, a low-grade alkylthio group, an aryl thio radical, an aralkyl thio radical, or a nitro group — it is — 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed or its salt permitted in pharmacology is contained as an active principle.

[0014] It sets to this invention here. With a low-grade alkyl group A methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, butyl, an isobutyl radical, sec-butyl, tert-butyl, a pentyl radical, an isopentyl radical, The alkyl group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a neopentyl radical, a tert-pentyl radical, and a hexyl group, and the letter of branching is said. With a lower alkoxy group A methoxy group, an ethoxy radical, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy radical, The alkoxy group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as an iso butoxy radical, a sec-butoxy radical, a tert-butoxy radical, a cutting-pliers ROKISHI radical, an iso cutting-pliers ROKISHI radical, a neo cutting-pliers ROKISHI radical, a tert-cutting-pliers ROKISHI radical, and a hexyloxy radical, and the letter of branching is said. An aryl group means aromatic hydrocarbon radicals, such as a phenyl group and a naphthyl group, and means the above-mentioned [ which was replaced by the above-mentioned aryl group ] low-grade [ an aralkyl radical ] alkyl group. Moreover, a halogen atom means a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, and an iodine atom, and an acyl group means the alkyl carbonyl group of the carbon numbers 2-7 which have the alkyl group of the shape of a straight chain, such as an acetyl group, a propionyl radical, and a butyryl radical, and the letter of branching. A low-grade alkylene group means the alkylene group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a methylene group, ethylene, a propylene radical, a trimethylene radical, a tetramethylen radical, a pentamethylene radical, and a hexamethylene radical, and the letter of branching, and a low-grade alkenylene group means the alkenylene group of the shape of a straight chain of the carbon numbers 2-6, such as a vinylene radical and a pro PENIREN radical, and the letter of branching.

[0015] 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention is indicated by reference including the well-known compound in part, and can be manufactured by combining a method similar to a method or this given [ these ] (for example, JP,5-208954,A, JP,7-126227,A, etc.) in reference, or other well-known methods.

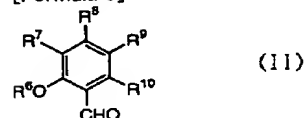
[0016] For example, the general formula among the compounds of this invention [0017]

[Formula 4]



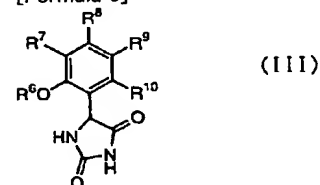
[0018] The compound expressed (with [ Z1 in a formula is a hydroxyl group, a lower alkoxy group, an aryloxy group, or an aralkyl oxy-radical, and ] the semantics as the above with R1, R2, R3, and R4) is a general formula. [ same ] [0019]

[Formula 5]



[0020] the benzaldehyde derivative expressed with (they differing from each other even if R7, R8, R9, and R10 are the same respectively, and R6 in a formula being the protective group of a hydroxyl group, and being a hydrogen atom, a low-grade alkyl group, a lower alkoxy group, the protected hydroxyl group, the protected sulfhydryl group, a halogen atom, a nitro group, the protected amino group, the acylamino radical, an acyl group, or the protected hydroxy low-grade alkyl group) is reacted in an ammonium carbonate and a sodium cyanide, and an inert solvent — making — a general formula [0021]

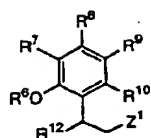
[Formula 6]



[0022] Manufacture the hydantoin derivative expressed (with the semantics as the above with R6, R7, R8, R9, and R10 in a formula), and the obtained compound is made to hydrolyze under an alkali condition. By request [ same ] After protecting the amino group etc. by the suitable protective group with a conventional method, it esterifies with a conventional method using lower alcohol, such as a methanol, and further, necessity is accepted, after returning using reducing agents, such as a lithium borohydride. A general formula, R11-OH (IV)

The alcoholic compound expressed with (R11 in a formula is a low-grade alkyl group, an aryl group, or an aralkyl radical) is used, and it is O by the conventional method. — It is a general formula by alkylating. [0023]

[Formula 7]



(V)

[0024] After obtaining the compound expressed (with [ R12 in a formula is an amino group which has a protective group, and ] the semantics as the above with R6, R7, R8, R9, R10, and Z1), it can manufacture by removing protective groups, such as a hydroxyl group and an amino group. [ same ]

[0025] 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention can be made into the salt permitted in pharmacology with a conventional method. As such a salt, a salt with inorganic bases, such as an acid addition salt with organic acids; such as an acid addition salt with mineral acids, such as a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a hydroiodic acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and a phosphoric acid, a formic acid, an acetic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, a propionic acid, a citric acid, a succinic acid, a tartaric acid, a fumaric acid, butanoic acid, oxalic acid, a malonic acid, a maleic acid, a lactic acid, a malic acid, carbonic acid, glutamic acid, and an aspartic acid, sodium salt, potassium salt

[0026] Moreover, as a compound expressed with said general formula (I) of this invention, a hydrate and solvate with the solvent permitted as drugs, such as ethanol, are also contained.

[0027] Since it has one or more asymmetric carbon atoms, in each asymmetrical carbon, two optical isomerisms, R arrangement and S arrangement, exist, but 2-hydroxyphenyl alkylamine derivative expressed with said general formula (I) of this invention is set to this invention, the optical isomer of a gap may be used for it, and even if it is the mixture of those optical isomers, it is not cared about.

[0028] Moreover, although two geometrical isomers exist in the compound which has an unsaturated bond among the compounds expressed with said general formula (I) of this invention, in this invention, any of the compound of a cis- (Z) object or the compound of a transformer (E) object may be used.

[0029] The compound expressed with said general formula (I) of this invention is in which used the lysozyme and the fructose. In the Maillard reaction inhibition activity trial of vitro, the inhibition activity of an equivalent degree was shown to dimerization of a lysozyme as compared with the aminoguanidine known as material which has Maillard reaction inhibition activity.

[0030] Thus, the compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology are compounds very useful as prevention and the therapy agent of the disease to which it has the outstanding Maillard reaction inhibition activity, and a Maillard reaction relates.

[0031] The compound expressed with said general formula (I) of this invention and its salt permitted in pharmacology have Maillard reaction inhibition activity, and is effective to the disease to which the Maillard reaction relates. The disease considered to be caused by aging of diabetic complication, such as a coronary artery nature disease, peripheral circulatory disturbance, the cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual nerosis, a nephropathy, arteriosclerosis, arthrosclerosis, a cataract, a retinopathy, \*\*\*\*\*, and diabetic \*\*\*\*\*, atherosclerosis, glomerulonephritis, senile cataract, an osteoarthritis, perimetry [ joint ] \*\*\*\*\*, the arthrosclerosis, senile osteoporosis, etc. as such a disease can be mentioned, and it is very useful as prevention and the therapy agent of the disease concerned. Moreover, since a Maillard reaction advances also in the cosmetics and food containing protein or amino acid as everyone knows and deterioration of protein and amino acid takes place, it is useful as a compound which checks the Maillard reaction concerned also in cosmetics or food.

[0032] In the acute toxicity test for which the compound expressed with said general formula (I) of this invention used the mouse, the example of death was not observed for 2-amino-2-(2-hydroxyphenyl) ethanol and a hydrochloride by 1000 mg/kg single-dose administration. Thus, the compound of this invention is a compound with very high safety, and is a compound very useful as a Maillard reaction inhibitor.

[0033] When using 2-hydroxyphenyl alkylamine derivatives expressed with said general formula (I) of this invention, and those pharmacology salts permitted for an actual therapy, a medicine is prescribed for the patient taking-orally-wise as a suitable drugs constituent, for example, a tablet, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, liquids and solutions, injections, external preparations, ophthalmic solutions, suppositories, etc., or parenterally. These drugs constituents can be prepared by using the support and the excipient for pharmaceutical preparation which are usually used, and other additives by the galenical pharmacy-method performed in general dispensing.

[0034] In the tablet among the above-mentioned drugs constituents, powder, a fine grain agent, a granule, a capsule, etc. An excipient, disintegrator, a binder, lubricant, etc. can use what is usually used. As an excipient For example, the D-mannitol which is sugar or sugar-alcohol, a lactose, white soft sugar, The amyllum tritici which is starch or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, Potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, cyclodextrin, The crystalline cellulose which is celluloses, such as a pullulan and hydroxypropyl starch, or a cellulosic, Others sodium alginate, such as crystalline cellulose carmellose sodium, methyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose, As gum arabic, agar, macro gall, aluminum stearate, aluminum monostearate, and an inorganic system excipient Calcium hydrogenphosphate, anhydrous dibasic calcium phosphate, magnesium aluminometasilicate, Although synthetic aluminum silicate, synthetic hydrotalcite, an aluminum hydroxide, a magnesium hydroxide, calcium phosphate, desiccation hydroxylation AMUMINIUMUGERU, a precipitated calcium carbonate, light anhydrous silicic acid, etc. can be used These cannot be limited as an excipient and can also be used as disintegrator or a binder.

[0035] Although the amyllum tritici which is carmellose calcium, carmellose, hydroxypropylcellulose, carboxy-methyl-starch sodium, crossing carmellose sodium, tragacanth, starch, or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, a pullulan, hydroxypropyl starch, etc. can be used as disintegrator, these cannot be limited as disintegrator and can also be used as an excipient.

[0036] As a binder, the amyllum tritici which is hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, povidone, starch, or a starch derivative, amyllum oryzae, amyllum maydis, potato starch, pregelatinization starch, partial pregelatinization starch, a dextrin, a pullulan, hydroxypropyl starch, etc. can be used.

[0037] As lubricant, although calcium stearate, magnesium stearate, stearin acid, talc, cetanol, polyoxyl 40 stearate, a leucine, a RABURI wax, sodium lauryl sulfate, paraffin, polyoxy-ethylene-glycol fatty acid ester, fatty acid ester, etc. can be used, these cannot be limited as lubricant and can be used as an excipient.

[0038] About a tablet, a coat may be carried out with films, such as a lactose, SHU sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl-acetal diethylamino acetate, a methacrylic acid copolymer, or hydroxypropylmethylcellulose

phthalate.

[0039] As a diluent about liquids and solutions, purified water, polyol, cane sugar, invert sugar, grape sugar, etc. can be used, for example. Moreover, in liquids and solutions, a solubilizing agent, a wetting agent, suspension, a sweetening agent, a flavor agent, an aromatic, antiseptics, etc. may be added other than a diluent according to a request.

[0040] As a diluent of injections, distilled water, a physiological saline, alcohol, glycerol, polyol, vegetable oil, etc. can be used, for example. Moreover, in injections, a buffer, an isotonicizing agent, antiseptics, a wetting agent, an emulsifier, a dispersant, a stabilizing agent, a solubilizing agent, etc. may be added by the request other than a diluent.

[0041] As eye lotions, a buffer, an isotonicizing agent, a stabilizing agent, a preservative, an antioxidant, a viscous agent, antiseptics, a solubilizing agent, etc. may be added according to a request besides a diluent.

[0042] As support about suppositories, a lipid, a low, half-solid or liquefied polyol, natural oil, or hardened oil can be used. Moreover, in suppositories, a dispersant, a distributed adjuvant, absorption enhancers, etc. may be added other than support.

[0043] Although the dose is suitably determined by the degree of the target patient's sex, age, weight, and a symptom etc., in internal use, in the case of 1-1000mg of adult 1 sunny, and parenteral administration, a medicine is prescribed in general for the patient in 1 time or several steps within the limits of 0.1-100mg of adult 1 sunny.

[0044] When using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as ophthalmic solutions, it blends in 0.05 W/V% - 5 W/V% of range, and prepares with a conventional method, and the count of administration is suitably determined by the degree of a patient's symptom etc.

[0045] Moreover, when using the compound expressed with said general formula (I) of this invention as external preparations or cosmetics, it can blend so that the content of the compound of this invention may serve as 0.05 - 10 weight section in general to the whole pharmaceutical preparation, and can manufacture by preparing with a conventional method using a general external use basis or a cosmetics basis. Furthermore, the compound of this invention can also be prepared to a food grade with a conventional method, and can also be added and used for food.

[0046]

[Embodiment of the Invention] Although the following examples of reference, examples, and examples of a formula explain the contents of this invention to details further, this invention is not limited to the contents.

[0047]

[Example]

example of reference 12-methoxy methoxy benzaldehyde salichlaldehyde 15g — 150ml of methylene chlorides — dissolving — the bottom of ice-cooling — diisopropyl ethylamine 23.5ml — subsequently in addition, chloromethyl-methyl-ether 10.3ml 20ml solution of methylene chlorides was dropped and stirred at the room temperature for 2 hours. The reaction mixture was washed after reaction termination in order of 2 convention sodium-hydroxide solution, saturation brine, 10% citric-acid aqueous solution, and saturation brine, it dried with sulfuric anhydride magnesium, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel column chromatography refined residue and 2-methoxy methoxy benzaldehyde 20.4g was obtained.

[0048] Colorless oil NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)

delta ppm: — 3.52 (3H, s), 5.31 (2H, s), and 7.00- 7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, J= 7.9Hz), 7.45-7.60 (1H, m), and 7.85 (1H, dd, J= 7.4Hz, 2.0Hz) and 10.51 (1H, br d, J= 1.0Hz)

[0049] 20.2g of example of reference 25-(2-methoxy methoxypheny) hydantoin ammonium carbonates and 4.43g of sodium cyanides were dissolved in 75ml of water, the 2-methoxy methoxy benzaldehyde 10g ethanol 75ml solution was added, and it stirred for two days at 50 degrees C. Reduced pressure distilling off of the about 1/2 amount of a solvent was carried out after reaction termination, and the solid-state which deposits under ice-cooling was separated. After washing in order of water and the ether, reduced pressure drying was carried out under diphosphorus pentaoxide existence, and 5-(2-methoxy methoxypheny) hydantoin 7.4g was obtained.

[0050] White powder NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

delta 8.06 (1H, br s) ppm: 3.36 (3H, s), 5.18 (2H, s) and 5.20 (1H, s), 6.96-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d, J= 8.2Hz) and 7.25 (1H, dd, J= 7.6Hz, 1.6Hz), 7.28-7.36 (1H, m), 10.68 (1H, br s)

[0051] Example of reference 3 alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny acetic-acid 5-(2-methoxy methoxypheny) hydantoin 4.0g was added to 40ml of aqueous solutions of 2.02g of sodium hydroxides, and heating reflux was carried out for two days. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after reaction termination until it added 31.9ml of 2 convention hydrochloric acids and stopped having foamed to them under ice-cooling. After adding dioxane 30ml to this mixture, triethylamine 3.24ml and 2 carbonic-acid JI t-butyl 4.06g were added, and it stirred for one day at the room temperature. After reaction termination, chloroform and a small amount of methanol were added to the reaction mixture, and it washed in order of a citric-acid aqueous solution and saturation brine 10%, and dried with sulfuric anhydride magnesium, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel column chromatography refined residue and 3.65g of alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny acetic acids was obtained.

[0052] Colorless amorphous NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

delta ppm: 1.43 (9H, s), 3.46 (3H, s), 5.21 (1H, d, J= 6.7Hz), 5.25 (1H, d, J= 6.7Hz), 5.60 (1H, br), 5.66 (1H, br), 7.02 (1H, t, J= 7.5Hz) and 7.13 (1H, d, J= 8.3Hz), 7.24-7.36 (2H, m)

[0053] 2.0g of example of reference 4 alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny methyl-acetate alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny acetic acids was dissolved in methanol 10ml, and the diazomethane-ether solution was dropped and added under ice-cooling. Reduced pressure distilling off of the solvent was carried out after reaction termination, the silica gel column chromatography refined residue, and 1.91g of alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny methyl acetate was obtained.

[0054] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

delta 3.46 (3H, s) ppm: 1.43 (9H, s), 3.69 (3H, s), 5.18 (1H, d, J= 6.7Hz), 5.22 (1H, d, J= 6.7Hz), 5.53 (1H, br d, J= 8.9Hz), 5.65 (1H, br d, J= 7.9Hz), 7.00 (1H, dt, J= 7.4Hz, 1.0Hz), 7.11 (1H, d, J= 8.3Hz), 7.23-7.35 (2H, m)

[0055] 400mg of lithium chlorides and 250mg of sodium borohydrides are added to the bottom of a room temperature, they carried out suspension, and it continued, and ethanol 12ml was added, and it dissolved [ 1.2g of example of reference 52-tert-butyloxy carbonylamino-2-(2-methoxy methoxypheny) ethanol alpha-tert-butyloxy carbonylamino-2-methoxy methoxypheny methyl acetate was dissolved in tetrahydrofuran 6ml, and ], and stirred overnight. The saturated ammonium chloride solution was added, the reaction was suspended, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. Water was added to this residue and chloroform extracted. Saturation brine washed the organic layer, it dried with magnesium sulfate, and reduced pressure distilling off



of the solvent was carried out. The silica gel chromatography refined residue and 2-tert-butyloxy carbonylamino-2-(2-methoxy methoxypheny) ethanol 1.2g was obtained.

[0056] White amorphous NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)

delta ppm: — 1.42 (9H, s), 3.46 (3H, s), and 3.72–3.80 (1H, m),

3.83–3.89(2H,m),5.08–5.10(1H,br),5.22(2H,s),5.48–5.50(1H,br),6.98(1H,dt,J=7.2,1.0Hz),7.12(1H,dd,J=8.3,1.1Hz),7.23–7.26(2H,m)

[0057] Example 12-amino-2-(2-hydroxyphenyl) ethanol and hydrochloride 2-tert-butyloxy carbonylamino-2-(2-methoxy methoxypheny) ethanol 7.4g was dissolved in ethanol 10ml, 25ml of hydrogen chloride-2-propanol solutions was added, and day stirring was carried out at the room temperature. It refined by carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, and recrystallizing the obtained solid-state in a chloroform-n-hexane, and 2-amino-2-(2-hydroxyphenyl) ethanol and 3.65g of hydrochlorides were obtained.

[0058] White solid-state NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)

delta ppm: — 3.65 (2H, m) and 4.45 (1H, q, J= 4.5Hz), 5.50(1H,br

s),6.84(1H,t,J=7.6Hz),6.92(1H,d,J=8.3Hz),7.18(1H,t,J=7.6Hz),7.34(1H,d,J=7.6Hz),8.10–8.50(3H,br),10.00–10.25(1H,br)

[0059] After adding 6ml of 2-tert-butyloxy carbonylamino-2-(2-methoxy methoxypheny) ethanol 1.27g tetrahydrofuran solutions to 6ml of tetrahydrofuran suspension of 189mg of example of reference 6 N-tert-butyloxy carbonyl-alpha-methoxymethyl-2-methoxy methoxy benzylamine sodium hydride (60% oiliness) under ice-cooling and stirring at a room temperature under ice-cooling for 30 minutes for 30 minutes, it ice-cools again and 2.7ml of dimethyl sulfates is added, and it agitates for 3 hours, and is a room temperature. It agitated overnight, carrying out a temperature up. The saturated ammonium chloride solution was added, the reaction was stopped, and chloroform extracted. Saturation brine washed the organic layer, it dried with sulfuric anhydride magnesium, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel chromatography refined residue and N-tert-butyloxy carbonyl-alpha-methoxymethyl-2-methoxy methoxy benzylamine 1.12g was obtained.

[0060] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)

delta ppm:1.42 (9H, s), 3.49 (3H, s),

3.52–3.65(2H,m),5.20(1H,br),5.23(2H,s),5.45(1H,br),6.98(1H,t,J=5.5Hz),7.10(1H,dd,J=8.3,4.6Hz),7.23–7.26(2H,m)

[0061] Example 2alpha-methoxymethyl-2-hydroxy benzylamine and hydrochloride N-tert-butyloxy carbonyl-alpha-methoxymethyl-2-methoxy methoxy benzylamine 1.12g was dissolved in ethanol 10ml, 3ml of hydrogen chloride-2-propanol solutions was added, and day stirring was carried out at the room temperature. It refined by carrying out reduced pressure distilling off of the solvent, and recrystallizing the obtained solid-state in a chloroform-n-hexane, and alpha-methoxymethyl-2-hydroxy benzylamine and 0.55g of hydrochlorides were obtained.

[0062] White solid-state NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)

delta ppm:3.26 (3H, s), 3.39–3.64 (2H, m),

4.56(1H,dd,J=8.4,4.2Hz),6.83(1H,t,J=7.5Hz),6.90(1H,d,J=7.3Hz),7.17(1H,dt,J=7.3,1.6Hz),7.32(1H,dd,J=7.6,1.4Hz),8.32(3H,br)

[0063] After adding dimethyl sulfoxide 2ml and triethylamine 1ml to the bottom of a room temperature and adding gradually 2g of sulfur-trioxide pyridine complexes to 20ml of example of reference 74-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) crotonic-acid methyl 2-tert-butyloxy carbonylamino-2-(2-methoxy methoxypheny) ethanol 1.0g methylene chlorides under ice-cooling continuously at the solution and stirring for 15 minutes, to the room temperature, the temperature up was carried out and it stirred for further 1 hour. After adding 1 convention hydrochloric acid and stopping a reaction, water was added to reaction mixture and the methylene chloride extracted. Saturation brine washed this organic layer, it dried with magnesium sulfate, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, and aldehyde object mixture was obtained. 186mg (60% oiliness) of bottom sodium hydride of ice-cooling among an argon air current was added to 25ml of tetrahydrofuran solutions which contained phosphono acetic-acid trimethyl 0.7ml independently, and after agitating for 5 minutes and preparing, 25ml of tetrahydrofuran solutions of aldehyde object mixture was dropped. It agitated then for 10 minutes, and it agitated for 30 minutes, carrying out a temperature up to a room temperature. Saturated-ammonium-chloride water was added, the reaction was stopped, water was further added to reaction mixture, and ethyl acetate extracted. These organic layers were collected, saturation brine washed, and after drying with sulfuric anhydride magnesium, reduced pressure distilling off was carried out. Residue was isolated with the silica gel chromatography and 780mg was obtained for 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) crotonic-acid methyl.

[0064] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)

delta ppm:1.41 (9H, s), 3.71 (3H, s), 5.20(1H,d,J=6.8Hz),5.24(1H,d,J=6.8Hz),5.37(1H,br d,J=7.6Hz),5.65(1H,br

d,J=7.6Hz),5.93(1H,dd,J=1.8,15.8Hz),6.98(1H,t,J=7.6Hz),7.06(1H,d,J=4.8Hz),7.11(1H,d,J=8.0Hz),7.18–7.29(2H,m)

[0065] Example of reference 84-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) methyl butyrate 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) crotonic-acid methyl 400mg was melted to methanol 20ml, hydrogenation was performed with bottom of 100mg existence of 10% palladium-carbon powder 1 atmospheric pressure, and it agitated under the room temperature overnight. After removing palladium-carbon powder by cerite filtration, reaction filtrate was condensed, and 360mg of 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) methyl butyrates was obtained.

[0066] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)

delta ppm:1.41 (9H, s), 2.04–2.18 (2H, m), 2.20–2.38(2H,m),3.49(3H,s),3.63(3H,s),4.89(1H,q,J=7.5Hz),5.25(2H,s),5.42(1H,br

d,J=6.2Hz),6.92(1H,dt,J=7.5,1.1Hz),7.12(1H,dd,J=6.2,1.1Hz),7.15–7.24(2H,m)

[0067] 200mg of lithium chlorides and 125mg of sodium borohydrides are added to the bottom of a room temperature, they carried out suspension, and it continued, and ethanol 12ml was added, and it dissolved [ 700mg of example of reference 94-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) butanol 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) methyl butyrates was dissolved in tetrahydrofuran 4ml, and ], and stirred under the room temperature overnight. After adding the saturated ammonium chloride solution and stopping a reaction, reduced pressure distilling off of the solvent was carried out, water was further added to residue, and chloroform extracted the solution. Saturation brine washed the organic layer, it dried with magnesium sulfate, and reduced pressure distilling off of the solvent was carried out. The silica gel chromatography refined residue and 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) butanol 530mg was obtained.

[0068] White solid-state NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz)

delta ppm:1.41 (9H, s), 1.50–1.64 (2H, m), 1.83–1.91(2H,m),3.49(3H,s),3.67(2H,t,J=6.3Hz),4.89(1H,q,J=7.5Hz),5.25(2H,s),5.37(1H,br

d,J=7.6Hz),6.92(1H,dt,J=7.6,1.1Hz),7.12(1H,dd,J=6.2,1.1Hz),7.18–7.22(2H,m)

[0069] Example 34-amino-4-(2-hydroxyphenyl) butanol and hydrochloride 4-tert-butyloxy carbonylamino-4-(2-methoxy methoxypheny) butanol 50mg was dissolved in ethanol 3ml, 1ml of hydrogen chloride-2-propanol solutions was added further, and

day stirring was carried out under the room temperature. It refined by recrystallizing in a chloroform-n-hexane the solid-state by which reduced pressure distilling off might be carried out in the solvent, and a 4-amino-4-(2-hydroxyphenyl) butanol and 85mg of hydrochlorides were obtained.

[0070] White solid-state NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)

delta ppm:1.21-1.59 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m),

3.45(2H,m),4.39-4.54(1H,m),6.85(1H,t,J=7.5Hz),6.92(1H,d,J=7.2Hz),7.18(1H,dt,J=8.9,1.6Hz),7.33(1H,d,J=7.2Hz),8.10-8.35(3H,br),10.07(1H,s).

[0071] The 2-amino-2-(2-hydroxyphenyl) ethanol and the hydrochloride (100mg/(ml)) which abstained from food for 5 hours and suspended the example 4 acute-toxicity-test 6 weeks-old male ICR mouse (29.5-31.0g) in CMC 0.5% were administered orally so that it might be set to 1000mg per weight of 1kg. The control group was medicated only with CMC 0.5%.

[0072] From the 4-hour back of administration, free intake of food and the drinking water was carried out, and it bred until after five days. Consequently, there was no individual which died even five days after administration.

[0073] It dissolved in the 0.5M sodium phosphate buffer solution (pH7.4) so that a trial compound might be set to 10mg [ ml ] /, 200mM, and 20mM in an example 5 Maillard-reaction inhibition activity trial lysozyme and a fructose list, respectively, and the incubation was carried out for one week at 37 degrees C.

[0074] SDS-PAGE separates and an incubation sample is Coomassie. Brilliant Blue The yield of a dimer [ as opposed to / as opposed to / at R-250 / after dyeing / total protein with a densitometer ] was measured.

[0075] The inhibition activity of the yield blank test compound of the dimer under the trial compound existence over the yield of the dimer under trial compound nonexistence was searched for.

[0076]

[A table 1]

化合物	阻害活性 (%)
実施例 1	9 6 . 6
実施例 2	9 2 . 7
実施例 3	4 3 . 0

[0077] Example of formula 1 tablet Chief remedy 100mg Corn starch 50mg Lactose 70mg Hydroxypropylcellulose 7mg Magnesium stearate 3mg (a total of 230mg)

[0078] Example of formula 2 fine grain Chief remedy 100mg Mannite 190mg Corn starch 100mg Hydroxypropylcellulose 10mg (a total of 400mg)

[0079] Example of formula 3 capsule Chief remedy 100mg Lactose 18mg Crystalline cellulose 35mg Corn starch 25mg Magnesium stearate 2mg (a total of 180mg)

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 9-124471

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int Cl. <sup>o</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/135	A E D A D P	A 6 1 K 31/135 A E D A D P	
// A 2 3 L	1/30		A 2 3 L 1/30	Z
A 6 1 K	7/00		A 6 1 K 7/00	C
	7/48		7/48	
審査請求 未請求 請求項の数1			書面	(全9頁)

(21) 出願番号 特願平 7-319440

(22) 出願日 平成7年(1995)10月30日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 佐藤 文康

長野県松本市筑摩2-12-3

(72) 発明者 伊與部 亮

長野県南安曇郡穂高町大字穂高5049-6

M E D I O ホタカ A101

(72) 発明者 小泉 隆

長野県南安曇郡豊科町大字豊科4061-1

レジデンス千野 F-202号

(72) 発明者 勝野 健次

長野県上伊那郡辰野町小野272-1

最終頁に続く

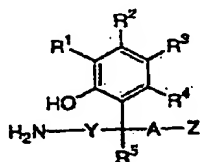
(54) 【発明の名称】 メイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体又はその塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤を提供する。

【解決手段】 メイラード反応阻害活性を有しており、糖尿病性合併症や老化によって引き起こされる疾患等の予防剤又は治療剤、化粧品、食品として有用な、

【化1】



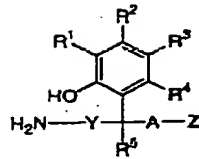
(式中の R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は H、アルキル基、アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基、ヒドロキシアルキル基、R<sup>5</sup> は H、アルキル基、A は単結合、アルキレン基等、Y は単結合、アルキレン基、Z は水酸基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルアルキルオキシ基、置換

可アミノ基、メルカプト基、ニトロ基等) で表される 2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体を有効成分として含有する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



(式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、 $R^5$ は水素原子または低級アルキル基であり、Aは単結合または置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Yは単結合または低級アルキレン基であり、Zは水酸基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アルアルキルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルアルキルアミノ基、ジアルアルキルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、アルアルキルチオ基またはニトロ基である)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

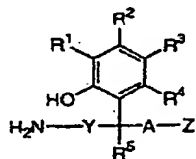
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明は、一般式

## 【0003】

## 【化2】



(I)

【0004】(式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、 $R^5$ は水素原子または低級アルキル基であり、Aは単結合または置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Yは単結合または低級アルキレン基であり、Zは水酸基、低級ア

ルコキシ基、アリールオキシ基、アルアルキルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルアルキルアミノ基、ジアルアルキルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、アルアルキルチオ基またはニトロ基である)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する、メイラード反応に関連する疾患の予防および治療剤として、また、化粧品および食品において有用なメイラード反応阻害剤に関するものである。

## 【0005】

【従来の技術】食品化学の分野では、食品中でグルコース等の還元糖がアミノ化合物と反応し、褐色色素が生成することが観察されている。一方、近年、生体内においても同様の反応が生起していることが確認され、糖尿病性合併症や動脈硬化症などの疾患の発症要因の一つとして強く関与していると考えられて注目を浴びている。

【0006】上記の反応はメイラード反応と呼ばれており、生体内のメイラード反応は、グルコース、フルクトースやペントースなどの還元糖、それらのリン酸エステルあるいはアスコルビン酸等のカルボニル化合物が生体内蛋白質の遊離アミノ基と非酵素的に反応してシッフ塩基が形成され、これが化学転位によりアマドリ転位生成物に変換される前期段階と、続く酸化、脱水、重合、開裂等の反応により、蛋白が分子間および分子内架橋形成を伴い変性し、褐色を呈し難溶性でプロテアーゼによる分解が困難である後期反応生成物(AGE: Advanced Glycation End Products)に至る後期段階からなる一連の反応により進行する。

【0007】当該メイラード反応の過程で生成するAGEおよびその前駆生成物の生成量は、糖と蛋白の濃度および反応時間に相関して増加する。従って、糖尿病のような高血糖状態が持続したり、糖に暴露される期間が長い加齢により、または、蛋白質の半減期が長い組織にある生体内の蛋白質、クリアランスが低下するような腎臓疾患の患者等の血液や組織中の蛋白質ではメイラード反応を受けやすいことが知られている。

【0008】これらのことより、メイラード反応を受ける生体内の蛋白質としては、例えば、眼球レンズクリスタリン、血清アルブミン、皮膚や血管壁等の結合組織のコラーゲンやエラスチン、神経ミエリン蛋白質、ヘモグロビン、腎臓の糸球体基底膜等の多くの蛋白質があり、メイラード反応は、これらの蛋白の変性、異常または機能低下により引き起こされる網膜症、腎症、心臓血管系障害、神経障害や白内障等の糖尿病性合併症や動脈硬化症あるいは老化に起因する疾患の発症原因の一つと考えられている。そのため、これらの疾患の予防および治療に向けて、メイラード反応を阻害する化合物を模索すべ

く開発研究が試みられている。

# 【0009】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来のメイラード反応阻害作用を有する化合物とは化学構造的に異なる新規で安全なメイラード反応阻害剤を提供することである。

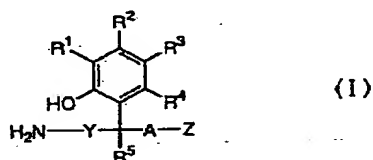
# 【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、メイラード反応阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、本発明の2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体が優れたメイラード反応阻害活性を有するという知見を得、本発明を成すに至った。

【0011】すなわち、本発明のメイラード反応阻害剤は、一般式

# 【0012】

# 【化3】



【0013】(式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、メルカプト基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基またはヒドロキシ低級アルキル基であり、 $R^5$ は水素原子または低級アルキル基であり、Aは単結合または置換基として水酸基を有していてもよい低級アルキレン基または低級アルケニレン基であり、Yは単結合または低級アルキレン基であり、Zは水酸基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アルアルキルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、アルアルキルアミノ基、ジアルアルキルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、アルアルキルチオ基またはニトロ基である)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するものである。

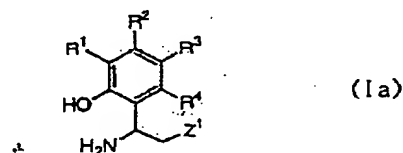
【0014】ここで、本発明において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチロキシ基、イソペンチロキシ基、ネオペンチ

ロキシ基、tert-ペンチロキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいい、アルアルキル基とは上記アリール基で置換された上記低級アルキル基をいう。また、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいい、アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を有する炭素数2~7のアルキルカルボニル基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいい、低級アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。

【0015】本発明の前記一般式(I)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体は、一部公知化合物を含み文献に記載されており、この文献記載(例えば、特開平5-208954号公報、特開平7-126227号公報等)の方法またはこれと類似の方法、または他の公知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

【0016】例えば、本発明の化合物のうち、一般式

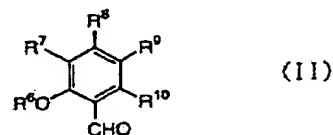
# 【化4】



【0018】(式中の $Z'$ は水酸基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基またはアルアルキルオキシ基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

# 【0019】

# 【化5】

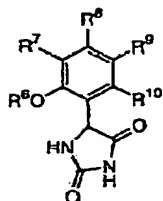


【0020】(式中の $R''$ は水酸基の保護基であり、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、保護された水酸基、保護されたメルカプト基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されたアミノ基、アシルアミノ基、アシル基または保護されたヒドロキシ低級アルキル基である)で表されるベンズアルデヒド誘導体を、炭酸アンモニウムおよびシアン化ナトリウムと不

活性溶媒中で反応させ、一般式

【0021】

【化6】



(I)

【0022】(式中の $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同じ意味をもつ)で表されるヒダントイン誘導体を製造し、得られた化合物をアルカリ条件下に加水分解させ、所望により、アミノ基等を常法により適当な保護基で保護した後、メタノール等の低級アルコールを用いて常法によりエステル化し、さらに、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元した後、必要に応じ、一般式、

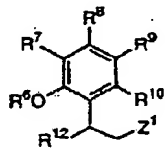
$R^{11}-OH$

(IV)

(式中の $R^{11}$ は、低級アルキル基、アリール基またはアルアルキル基である)で表されるアルコール化合物を用いて常法によりO-アルキル化することにより、一般式

【0023】

【化7】



(V)

【0024】(式中の $R^{12}$ は保護基を有するアミノ基であり、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $Z^1$ は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、水酸基およびアミノ基等の保護基を除去することにより製造することができる。

【0025】本発明の前記一般式(I)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体は、常法により、薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

【0026】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物としては、水和物や、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0027】本発明の前記一般式(I)で表される2-

ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体は、1個以上の不斉炭素原子を有するため、各不斉炭素においてR配置およびS配置の2つの光学異性が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0028】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有する化合物には2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス(Z)体の化合物またはトランス(E)体の化合物のいずれを使用してもよい。

【0029】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、リゾチームとフルクトースを用いたin vitroのメイラード反応阻害活性試験において、メイラード反応阻害活性を有する物質として知られているアミノグアニジンに比して、リゾチームの二量化に対して同等程度の阻害活性を示した。

【0030】このように、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は優れたメイラード反応阻害活性を有するものであり、メイラード反応が関連する疾患の予防および治療剤として非常に有用な化合物である。

【0031】本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその薬理学的に許容される塩は、メイラード反応阻害活性を有しており、メイラード反応が関連している疾患に対して有効である。このような疾患としては、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障、網膜症、凝固障害症、糖尿病性骨減少症等の糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、老人性白内障、骨関節症、関節周囲硬直症、関節硬化症、老人性骨粗鬆症等の老化によって引き起こされると考えられている疾患等を挙げることができ、当該疾患の予防および治療剤として非常に有用である。また、周知の通り、蛋白質やアミノ酸を含有する化粧品、食品においてもメイラード反応が進行し、蛋白質やアミノ酸の劣化が起こるため、化粧品や食品においても当該メイラード反応を阻害する化合物として有用である。

【0032】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、マウスを用いた急性毒性試験において、例えば、2-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール・塩酸塩は1000mg/kg単回投与により死亡例は観察されなかった。このように、本発明の化合物は、非常に安全性の高い化合物であり、メイラード反応阻害剤として非常に有用な化合物である。

【0033】本発明の前記一般式(I)で表される2-ヒドロキシフェニルアルキルアミン誘導体およびそれらの薬理学的に許容される塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、注射剤、外用剤、点眼剤、坐剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。こ

これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いることにより調製することができる。

【0034】上記医薬品組成物のうち、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤等においては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等は通常使用されるものを使用することができ、賦形剤としては、例えば、糖もしくは糖アルコールであるD-マンニトール、乳糖、白糖、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、シクロデキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等、セルロースもしくはセルロース誘導体である結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等およびその他アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、カンテン、マクロゴール、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、無機系賦形剤としては、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、リン酸カルシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸等を使用することができるが、これらは賦形剤として限定するものではなく崩壊剤または結合剤として用いることもできる。

【0035】崩壊剤としては、カルメロースカルシウム、カルメロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、トラガント、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができるが、これらは崩壊剤として限定するものではなく賦形剤として用いることもできる。

【0036】結合剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、澱粉もしくは澱粉誘導体である小麦澱粉、米澱粉、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ 化澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ等を使用することができる。

【0037】滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、セタノール、ステアリン酸ポリオキシシル40、ロイシン、ラブリワックス、ラウリル硫酸ナトリウム、パラフィン、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステルおよび脂肪酸エステル等を使用することができるが、これらは滑沢剤として限定するものではなく賦形剤として用いることができる。

【0038】錠剤については、乳糖、シュ糖、ゼラチ

ン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のフィルムで被膜してもよい。

【0039】液剤についての希釈剤としては、例えば、精製水、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖等を用いることができる。また、液剤においては、希釈剤の他に、所望に応じ、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤等を添加してもよい。

【0040】注射剤の希釈剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、植物油等を用いることができる。また、注射剤においては、希釈剤の他に、所望により、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

【0041】点眼液としては、希釈剤の他、所望に応じ、緩衝剤、等張化剤、安定化剤、保存剤、酸化防止剤、粘稠剤、防腐剤、溶解補助剤等を添加してもよい。

【0042】坐剤についての担体としては、脂質、ロウ、半固形または液状のポリオール、天然油または硬化油等を用いることができる。また、坐剤においては、担体の他に、分散剤、分散補助剤、吸収促進剤等を添加してもよい。

【0043】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合いなどによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1~1000mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.1~100mgの範囲内で、一回または数回に分けて投与される。

【0044】本発明の前記一般式(1)で表される化合物を点眼剤として使用する場合、0.05W/V%~5W/V%の範囲で配合して常法により調製し、その投与回数は患者の症状の度合い等により適宜決定される。

【0045】また、本発明の前記一般式(1)で表される化合物を外用剤または化粧品として使用する場合、製剤全体に対して本発明の化合物の含有量が概ね0.05~10重量部となるように配合し、一般的な外用基剤または化粧品基剤を用いて常法により調製することにより製造することができる。さらに、本発明の化合物は常法により食品用に調製することもでき、食品に添加して使用することもできる。

【0046】

【発明の実施の形態】本発明の内容を以下の参考例、実施例および処方例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0047】

【実施例】

参考例1

2-メトキシメトキシベンズアルデヒド

9

サリチルアルデヒド15gを塩化メチレン150mlに溶解し、氷冷下でジイソプロピルエチルアミン23.5ml、次いでクロロメチルメチルエーテル10.3mlの塩化メチレン20ml溶液を滴下して加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を2規定水酸化ナトリウム溶液、飽和食塩水、10%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-メトキシメトキシベンズアルデヒド20.4gを得た。

## 【0048】無色オイル

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270MHz)

$\delta$  ppm: 3.52 (3H, s), 5.31 (2H, s), 7.00-7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45-7.60 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.4Hz, 2.0Hz), 10.51 (1H, br d, J=1.0Hz)

## 【0049】参考例2

5-(2-メトキシメトキシフェニル)ヒダントイン炭酸アンモニウム20.2gとシアン化ナトリウム4.43gを水75mlに溶解し、2-メトキシメトキシベンズアルデヒド10gのエタノール75ml溶液を加え、50℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒の約1/2量を減圧留去し、氷冷下で析出する固体を濾取した。水、エーテルの順に洗浄した後、五酸化二リン存在下で減圧乾燥し、5-(2-メトキシメトキシフェニル)ヒダントイン7.4gを得た。

## 【0050】白色粉末

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 3.36 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.20 (1H, s), 6.96-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.28-7.36 (1H, m), 8.06 (1H, br s), 10.68 (1H, br s)

## 【0051】参考例3

$\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸

5-(2-メトキシメトキシフェニル)ヒダントイン4.0gを水酸化ナトリウム2.02gの水溶液40mlに加え、2日間加熱還流した。反応終了後、氷冷下で2規定塩酸31.9mlを加え、発泡しなくなるまで溶媒を減圧留去した。この混合物にジオキサン30mlを加えた後、トリエチルアミン3.24mlと二炭酸ジtert-ブチル4.06gを加え室温で1日間攪拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと少量のメタノールを加え10%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精

10

製し、 $\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸3.65gを得た。

## 【0052】無色アモルファス

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1.43 (9H, s), 3.46 (3H, s), 5.21 (1H, d, J=6.7Hz), 5.25 (1H, d, J=6.7Hz), 5.60 (1H, br), 5.66 (1H, br), 7.02 (1H, t, J=7.5Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24-7.36 (2H, m)

## 【0053】参考例4

$\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸メチル

$\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸2.0gをメタノール10mlに溶解し、氷冷下でジアゾメタン-エーテル溶液を滴下して加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 $\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸メチル1.91gを得た。

## 【0054】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1.43 (9H, s), 3.46 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.18 (1H, d, J=6.7Hz), 5.22 (1H, d, J=6.7Hz), 5.53 (1H, br d, J=8.9Hz), 5.65 (1H, br d, J=7.9Hz), 7.00 (1H, dt, J=7.4Hz, 1.0Hz), 7.11 (1H, d, J=8.3Hz), 7.23-7.35 (2H, m)

## 【0055】参考例5

2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノール

$\alpha$ -tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-メトキシメトキシフェニル酢酸メチル1.2gをテトラヒドロフラン6mlに溶解し、塩化リチウム400mg、水素化ホウ素ナトリウム250mgを室温下に加えて懸濁させ、続いてエタノール12mlを加えて溶解し一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、溶媒を減圧留去した。この残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノール1.2gを得た。

## 【0056】白色アモルファス

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1.42 (9H, s), 3.46 (3H, s), 3.72-3.80 (1H, m), 3.83-3.89 (2H, m), 5.08-5.10 (1H, b



r), 5.22 (2H, s), 5.48-5.50 (1H, br), 6.98 (1H, dt, J=7.2, 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 1.1 Hz), 7.23-7.26 (2H, m)

#### 【0057】実施例1

2-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール・塩酸塩

2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノール7.4gをエタノール10mlに溶解し、塩化水素-2-プロパノール溶液25mlを加え室温で一日攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより精製し、2-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル)エタノール・塩酸塩3.65gを得た。

#### 【0058】白色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.65 (2H, m), 4.45 (1H, q, J=4.5 Hz), 5.50 (1H, br s), 6.84 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.10-8.50 (3H, br), 10.00-10.25 (1H, br)

#### 【0059】参考例6

N-tert-ブチルオキシカルボニル-α-メトキシメチル-2-メトキシメトキシベンジルアミン

水素化ナトリウム(60%油性)189mgのテトラヒドロフラン懸濁液6mlに、氷冷下2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシメトキシフェニル)エタノール1.27gのテトラヒドロフラン溶液6mlを加え、氷冷下で30分、室温で30分攪拌した後、再度氷冷しジメチル硫酸2.7mlを加え3時間攪拌し、室温まで昇温させながら一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、N-tert-ブチルオキシカルボニル-α-メトキシメチル-2-メトキシメトキシベンジルアミン1.12gを得た。

#### 【0060】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 1.42 (9H, s), 3.32 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.52-3.65 (2H, m), 5.20 (1H, br), 5.23 (2H, s), 5.45 (1H, br), 6.98 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 4.6 Hz), 7.23-7.26 (2H, m)

#### 【0061】実施例2

α-メトキシメチル-2-ヒドロキシベンジルアミン・

#### 塩酸塩

N-tert-ブチルオキシカルボニル-α-メトキシメチル-2-メトキシメトキシベンジルアミン1.12gをエタノール10mlに溶解し、塩化水素-2-プロパノール溶液3mlを加え室温で一日攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより精製し、α-メトキシメチル-2-ヒドロキシベンジルアミン・塩酸塩0.55gを得た。

#### 【0062】白色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

δ ppm: 3.26 (3H, s), 3.39-3.64 (2H, m), 4.56 (1H, dd, J=8.4, 4.2 Hz), 6.83 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, dt, J=7.3, 1.6 Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 8.32 (3H, br)

#### 【0063】参考例7

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-

(2-メトキシメトキシフェニル)クロトン酸メチル

2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-2-

(2-メトキシメトキシフェニル)エタノール1.0g

の塩化メチレン20mlに溶液に、ジメチルスルホキシド2mlとトリエチルアミン1mlを室温下に加え、続

いて氷冷下にて三酸化硫黄ピリジン錯体2gを徐々に加えて15分攪拌した後、室温まで昇温し更に1時間攪拌

した。1規定塩酸を加え反応を停止させた後、反応液に

水を加え塩化メチレンで抽出した。この有機層を飽和食

塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留

去してアルデヒド混合物を得た。別にホスホノ酢酸トリ

メチル0.7mlを含んだテトラヒドロフラン溶液2

5mlにアルゴン気流中氷冷下水素化ナトリウム(60

%油性)186mgを加え5分攪拌し調製した後、アル

デヒド体混合物のテトラヒドロフラン溶液25mlを滴

下した。そのまま10分攪拌し、室温まで昇温しながら

30分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加え反応を

停止させ、更に反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し

た。この有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後減圧留去した。残渣をシリカ

ゲルクロマトグラフィーにより単離し、4-tert-

ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメ

トキシフェニル)クロトン酸メチルを780mgを得

た。

【0064】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ ppm: 1.41 (9H, s), 3.46 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.20 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.24 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.37 (1H, br d, J=7.6 Hz),

13

5. 65 (1H, br d,  $J=7.6$  Hz), 5. 93 (1H, dd,  $J=1.8, 15.8$  Hz), 6. 98 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7. 06 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 7. 11 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 18-7. 29 (2H, m)

## 【0065】参考例8

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) 酪酸メチル

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) クロトン酸メチル

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) 酪酸メチル 360mg を得た。

## 【0066】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1. 41 (9H, s), 2. 04-2. 18 (2H, m), 2. 20-2. 38 (2H, m), 3. 49 (3H, s), 3. 63 (3H, s), 4. 89 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 5. 25 (2H, s), 5. 42 (1H, br d,  $J=6.2$  Hz), 6. 92 (1H, dt,  $J=7.5, 1.1$  Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=6.2, 1.1$  Hz), 7. 15-7. 24 (2H, m)

## 【0067】参考例9

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) ブタノール

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) 酪酸メチル 700mg をテトラヒドロフラン4ml に溶解し、塩化リチウム 200mg、水素化ホウ素ナトリウム 125mg を室温下に加えて懸濁させ、続いてエタノール 12ml を加えて溶解し室温下で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた後、溶媒を減圧留去し、更に残渣に水を加えその溶液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) ブタノール 530mg を得た。

## 【0068】白色固体

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1. 41 (9H, s), 1. 50-1. 64 (2H, m), 1. 83-1. 91 (2H, m), 3. 49 (3H, s), 3. 67 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 4. 89 (1H, q,  $J=7.5$  Hz), 5. 25 (2H, s), 5. 37 (1H, br d,  $J=7.6$  Hz), 6. 92 (1H, dt,  $J=7.6, 1.1$  Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=6.2, 1.1$  Hz), 7. 18-7. 22 (2H, m)

14

1. 1 Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=6.2, 1.1$  Hz), 7. 18-7. 22 (2H, m)

## 【0069】実施例3

4-アミノ-4-(2-ヒドロキシフェニル) ブタノール・塩酸塩

4-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-4-(2-メトキシメトキシフェニル) ブタノール 50mg をエタノール 3ml に溶解し、更に塩化水素-2-プロパノール溶液 1ml を加え室温下で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた固体をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより精製し、4-アミノ-4-(2-ヒドロキシフェニル) ブタノール・塩酸塩 85mg を得た。

## 【0070】白色固体

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)

$\delta$  ppm: 1. 21-1. 59 (2H, m), 1. 83-1. 94 (2H, m), 3. 45 (2H, m), 4. 39-4. 54 (1H, m), 6. 85 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 6. 92 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7. 18 (1H, dt,  $J=8.9, 1.6$  Hz), 7. 33 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 8. 10-8. 35 (3H, br), 10. 07 (1H, s)

## 【0071】実施例4

## 急性毒性試験

6週令雄性ICRマウス (29. 5~31. 0g) を5時間絶食し、0. 5%CMCで懸濁した2-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル) エタノール・塩酸塩 (100mg/ml) を体重1kgあたり1000mgとなるよう経口投与した。対照群には0. 5%CMCのみを投与した。

【0072】投与4時間後より餌、飲水を自由摂取させ、5日後まで飼育した。その結果、投与5日後までに死亡した個体はなかった。

## 【0073】実施例5

## メイラード反応阻害活性試験

リゾチーム、フルクトース並びに試験化合物をそれぞれ 10mg/ml、200mM、20mMになるよう0. 5Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH7. 4) に溶解し、37℃で1週間インキュベーションした。

【0074】インキュベーションサンプルはSDS-PAGEによって分離し、Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンストメーターにて全蛋白に対する二量体の生成率を測定した。

【0075】試験化合物非存在下の二量体の生成率に対する試験化合物存在下の二量体の生成率から試験化合物の阻害活性を求めた。

## 【0076】

【表1】

化合物	阻害活性 (%)
実施例 1	96.6
実施例 2	92.7
実施例 3	43.0

## 【0077】処方例1

## 錠剤

主薬	100mg
トウモロコシデンプン	50mg
乳糖	70mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	(合計230mg)

## 【0078】処方例2

## 細粒

主薬	100mg
マンニット	190mg
トウモロコシデンプン	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース	10mg
	(合計400mg)

## 【0079】処方例3

## カプセル

主薬	100mg
乳糖	18mg
結晶セルロース	35mg
トウモロコシデンプン	25mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	(合計180mg)

---

フロントページの続き

(72)発明者 小林 美穂

長野県南安曇郡豊科町南穂高2583